

vaskulárních příhod u dialyzovaných pacientů (event. alespoň u některé jejich podskupiny) a čekáme na výsledky velkých studií AURORA (rosuvastatin vs. placebo u dialyzovaných diabetiků i nediabetiků s chronickým selháním ledvin) a SHARP (kombinace simvastatin/ezetimib vs. placebo u pacientů s chronickou renální insuficiencí nebo chronickým selháním ledvin).

U dialyzovaných pacientů nemusí být léčba statiny z hlediska kardiovaskulární mortality a morbidity efektivní z několika důvodů: 1) kardiovaskulární onemocnění může být již tak pokročilé, že ho nelze statiny ovlivnit, 2) hyperlipidémie hraje u kardiovaskulárního onemocnění pacientů s terminálním selháním ledvin nepříliš významnou roli, 3) kardiovaskulární mortalita u dialyzovaných pacientů daleko častěji než v běžné populaci nesouvisí přímo s koronární aterosklerózou, ale spíše se srdečním selháním a iontovými změnami, tedy stav, které jsou statiny neovlivnitelné.

Velkou hádanku také představují pacienti s pokročilou chronickou renální insuficiencí (CKD III a IV). U těchto pacientů pravděpodobně z hlediska kardiovaskulárního rizika relativně klesá význam klasických kardiovaskulárních rizikových faktorů (hypertenze, hyperlipidémie, poruchy glukózy tolerance) a stoupá vliv rizikových faktorů relativně specifických pro chronické onemocnění ledvin (mikrozáněť, oxidační

Srovnání mortality hemodialyzovaných pacientů při léčbě kalciovými vazači fosfátu a sevelamerem

Block GA, Raggi P, Bellasi A, Kooienga L, Spiegel DM. Mortality effect of coronary calcification and phosphate binder choice in incident hemodialysis patients. *Kidney Int* 2007;71:438–441.

Je známo, že u pacientů léčených hemodialýzou se vyvíjejí rozsáhlé kalcifikace koronárních tepen (KKT). Riziko vývoje kalcifikací a riziko mortality je podmíněno poruchou minerálů a je v přímé vazbě na sérové koncentrace vápníku a fosforu a kalcio-fosfátový součin. Ačkoli bylo na podkladě některých recentních studií prokázáno, že u nemocných léčených hemodialýzou (HD) lze dosáhnout snížení rozsahu kalcifikací při léčbě sevelamerem ve srovnání s kalciovými vazači fosfátu (studie RINDT; Block, 2005), nebylo dosud zřejmé, zda se tento účinek uplatní také klinicky. V návaznosti na tyto úvahy bylo cílem této studie zjistit

vztah mezi druhem fosfátového vazače (obsahujícího kalcium versus sevelamer), kalcifikací koronárních tepen vyhodnocenými pomocí výpočetní tomografie využívající pohyblivého paprsku elektronů dopadajícího řízeně na fixní anodu (EBCT) a mortalitou v souboru incidentních HD pacientů. Primárním cílem této randomizované studie bylo zjištění rozdílu ve výskytu KKT po 18 měsících léčby, sekundárním cílem – při dalším období navazujícím na první fázi studie – bylo stanovení všech příčin mortality.

Soubor a metody: V období od září 2000 do prosince 2002 bylo 129 dospělých jedinců nově zařazených do HD léčby randomizováno do skupiny nemocných léčených sevelamerem a skupiny léčených fosfátovými vazači obsahujícími kalcium. První fáze studie trvala 18 měsíců a měla charakter otevřené klinické studie zaměřené na posouzení účinku fosfátových vazačů na progresi KKT, vyhodnocené prostřednictvím EBCT. Výsledky studie byly zveřejněny již v minulosti (studie RINDT). Po ukončení této fáze byli nemocní (n = 127, dva jedinci vyřazení pro nehodnotitelná vstupní EBCT) nadále léčeni takovými fosfátovými vazači, které jim doporučili jejich ošetřující lékaři, a sledováni s ohledem na možný vznik úmrtí až do prosince 2005 (medián doby sledování 44 měsíců). **Laboratorní a zobrazovací metody:** EBCT bylo provedeno při použití scanneru C-150 metodikou popsanou již dříve. KKT bylo vyhodnoceno na podkladě Agatsonova kalciového skóre (Agatson, 1990). **Statistická analýza:** V rámci druhé fáze studie zaměřené na zjištění mortality byla vypočtena incidence mortality uvnitř obou skupin (sevelamer vs. fosfátové vazače neobsahující kalcium); další analýzy uvnitř obou skupin byly uskutečněny na testování vlivu obecně známých mortalitních faktorů (věk, etnikum, pohlaví, DM, albumin, K₂/V) či těch proměnných, které byly prokázány jako významné při jednorozměrové analýze (typ fosfátových vazačů, výchozí kalciové skóre, anamnéza aterosklerotického kardiovaskulárního postižení a C-reaktivní protein).

Výsledky: Vstupní charakteristika obou porovnávaných skupin se významně nelišila. Ke konci hodnoceného období bylo zaznamenáno celkem 34 úmrtí: 11 ve skupině se sevelamerem a 23 ve skupině s vazači obsahujícími kalcium. Významným prediktorem mortality se prokázalo být vstupní kalciové skóre. Po standardizaci vzhledem k věku, etniku, pohlaví a přítomnosti diabetu bylo možno prokázat vzestup mortality v závislosti na výchozím kalciovém skóre (p = 0,002). Ve srovnání s nemocnými léčenými fosfátovými vazači obsahujícími kalcium (5,3/100 patientských let, interval spolehlivosti [IS] 2,2–8,5) byla mortalita u nemocných léčených sevelamerem (10,6/100 patientských let, IS 6,3–14,9) významně nižší (p = 0,05). Vyšší riziko úmrtí u nemocných léčených fosfátovými vazači obsahujícími kalcium ve prospěch nemocných léčených sevelamerem se prokázalo i po standardizaci vzhledem k mnohočetné proměnné (věk, etnikum, pohlaví, DM, albumin, K₂/V, přítomnost aterosklerotického kardiovaskulárního onemocnění, C-reaktivní protein) (p = 0,02).

Diskuse: Výsledky této analýzy, představující sekundární cíle randomizované klinické studie, lze shrnout v tom směru, že výchozí kalciové skóre a výběr fosfátového vazače (obsahujícího kalcium versus sevelamer) jsou nezávislými faktory predikce mortality u jedinců, u nichž je nově zahajována HD léčba. Ačkoli je dobře známa skutečnost, že výskyt cévních kalcifikací stoupá s vývojem chronického onemocnění ledvin, byla dosud realizována pouze jedna mortalitní studie používající hodnocení KKT metodou EBCT (Matsuoka, 2004). Současná studie potvrzuje, že závažnost KKT (vyjádřená výchozí hodnotou kalciového skóre > 400) vede k výraznému (více než čtyřnásobnému) zvýšení rizika mortality – a to bez ohledu na typ použitého vazače fosfá-

tů. Další neméně závažný výstup ze studie představuje závěr, že samotná léčba sevelamerem je spojena s významným (dvojnásobně nižším) výskytem mortality ve srovnání s fosfátovými vazači obsahujícími kalcium. K potenciálním limitacím studie patří: určité odlišnosti v základních charakteristikách studovaného souboru proti běžné incidentní populaci HD nemocných (např. nižší průměrný věk); nekonzistentnost z hlediska podaného typu fosfátového vazače (možnost jejich změny po 18 měsících trvání primární studie). Uspořádání studie neumožnilo podat jednoznačné vysvětlení o možném mechanismu příznivého účinku sevalameru (působením na koncentrace celkového a LDL cholesterolu?). Závěry studie vyznívají ve prospěch přednostního použití sevalameru u nemocných s kalcifikací koronárních tepen, formulovaného v rámci doporučených postupů NKF/DOQI (NKF, 2003).

■ KOMENTÁŘ Prof. MUDr. Miroslav Merta, CSc.

Význam studie Blocka a spol. spočívá především v tom, že je jednou z mála prací zabývajících se klinickým dopadem přítomnosti kalcifikace koronárních tepen na mortalitu nemocných v hemodialyzačním léčeni. Takovýchto „tvrdých dat“ je k dispozici dosud velmi málo, což je zvláště důležité pro diskusi o optimální léčbě hyperfosfatémie u těchto nemocných. V uplynulých letech bylo prokázáno, že léčbou sevelamerem lze dosáhnout obdobně účinné kontroly hyperfosfatémie jako při léčbě kalcium acetátem, avšak při nižším výskytu KKT – jak u prevalentních (studie Treat To Goal, Chertow, 2002), tak incidentních (studie RINDT) HD pacientů. Výsledky komentované studie, která představuje post hoc analýzu pacientů zařazených v předchozím období do studie RINDT, nejen že potvrzují klinický význam KKT (dopad na mortalitu), ale – snad poněkud překvapivě – příznivý efekt léčby sevelamerem na přežívání i bez ohledu na KKT. Tyto závěry jsou v určitém rozporu s výsledky studie DCOR (Suki, 2006), v níž nebyly prokázány rozdíly v mortalitě mezi oběma léčebnými alternativami. Zčásti lze rozdílnost obou výstupů přičíst na vrub odlišnému uspořádání či charakteristice obou studií (komentovaná studie versus DCOR: incidentní versus prevalentní pacienti, doba sledování 20 versus 44 měsíců). Některé limitace studie byly zmíněny v diskusi komentovaného článku, navíc lze jistě poukázat na relativně malý rozsah souboru či na skutečnost, že příčiny úmrtí nejsou obšírněji rozvedeny. Jistě vyvstává otázka, jakým mechanismem vysvětlit příznivý účinek sevalameru přesahující patrně samotný efekt na KKT. V tomto směru se může pravděpodobně uplatnit některý z pleiotropních účinků sevalameru (Nikolov, 2006). K těmto klinicky příznivým účinkům patří snižování LDL cholesterolu, protizánětlivý účinek, snižování sérových koncentrací kyseliny močové a útlum oxidačního stresu, zlepšení kostního zdraví a zvýšení sérových koncentrací fetuinu A. Největší pozornost byla věnována především hypolipidemickému účinku. Působením sevalameru dochází až k 35% poklesu LDL cholesterolu. Ve studii RINDT korelovaly průměrné koncentrace LDL cholesterolu s celkovou hodnotou kalciového skóre. Sevalamer patrně působí hypolipidemicky přes svou roli vazače žlučové kyseliny (Nikolov, 2006). Je třeba však upozornit, že není jednoznačně známo, nakolik je významný vztah mezi poruchou lipidového spektra a vývojem KKT u HD pacientů. Výsledky studie 4D, která porovnávala účinek atorvastatinu proti placebo na vývoj kardiovaskulárních komplikací u 1 255 HD nemocných s diabetem 2. typu, vyzněly totiž nepříliš pozitivně. Otestovat hypotézu, zda při dosažení a udržení totožné koncentrace LDL cholesterolu nebude prokazatelný rozdíl v progresi KKT mezi pacienty léčenými kalcium acetátem a sevalamerem, by měla právě probíhající studie CARE-2. Jelikož zánětlivý stav, oxidační stres a cévní kalcifikace představují vzájemně propojené faktory, přispívající ke kardiovaskulární morbiditě a mortalitě, může se příznivé působení sevalameru na kardio-

vaskulární děje uplatňovat různými mechanismy postihující tyto procesy, ať již izolovaně, či případně komplexně.

Studie představuje přínos pro výzkum patogeneze kalcifikace koronárních tepen. V rámci předchozí studie RINDT bylo možno prokázat zvýšené hodnoty kalcia a zvýšený výskyt epizod hyperkalcémie u nemocných léčených kalcium acetátem (ve srovnání se sevelamerem), jejichž původ bylo možno nejnázne vysvětlit právě odlišným (zvýšeným) obsahem kalcia v podávané medikaci. Recentně byl podbalen mechanismus nepříznivého účinku kalcia za pomoci *in vitro* modelů, ve kterých bylo možno pozorovat, že zvýšené koncentrace kalcia urychlují a zvýrazňují mineralizaci lidských svalových buněk cestou natrium-dependentního kotransportu fosfátů (Evenepoel, 2007). Pochopení patogeneze KKT a objasnění mechanismu působení sevelameru na KKT a na kardiovaskulární děje má samozřejmě svůj praktický výstup pro diskusi o optimální léčbě hyperfosfatémie u HD pacientů. Okamžitá a celoplošná implementace takových (doporučených) postupů, které by fakticky znamenaly nabrání vazací fosfátů obsahujících kalcium nekalciovými vazáči se zdá v současné době být ekonomicky poměrně náročná. White a spol. se pokusili vyhodnotit tuto finanční náročnost této léčby u souboru 416 HD pacientů a došli k závěru, že přes 50 % nemocných by při striktním dodržení guidelines splňovalo odborná kritéria pro nasazení léčby sevelamerem a že vícenásledky na tuto léčbu by představovalo přibližně 500 000 US dolarů ročně (White, 2007). Proto je důležité nalézt ty fáze onemocnění či určit ty skupiny HD nemocných, u nichž by bylo použití této léčby nejracionálnější a bylo by spojeno s maximálním využitím jeho účinku.

Literatura

- Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, et al. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 1990;15:827–832.
- Block GA, Raggi P, Bellasi A, et al. Mortality effect of coronary calcification and phosphate binder choice in incident hemodialysis patients. *Kidney Int* 2007;71:438–441.
- Block GA, Spiegel DM, Ehrlich J, et al. Effects of sevelamer and calcium on coronary artery calcification in patients new to hemodialysis. *Kidney Int* 2005;68:1815–1824.
- Chertow GM, Burke SK, Raggi P, Treat to Goal Working Group. Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002;62:245–252.
- Evenepoel P. Control of hyperphosphatemia beyond phosphate. *Kidney Int* 2007;71:376–379.
- National Kidney Foundation. Clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003; 42: 1–201.
- Nikolov IG, Joki N, Maizel J, et al. Pleiotropic effects of the non-calcium phosphate binder sevelamer. *Kidney Int Suppl* 2006;105:S16–23.
- Matsuoka M, Iseki K, Tamashiro M, et al. Impact of high coronary artery calcification score (CACS) on survival in patients on chronic hemodialysis. *Clin Exp Nephrol* 2004;8:54–58.
- Suki W, Zabaneh R, Cangiano J, et al. A prospective, randomized trial assessing the impact on outcomes of sevelamer in dialysis patients. The DCOR trial. *Nephrol Dial Transplant* 2006, 21 (Suppl 4): 145–146.
- White CA, Jaffey J, Magner P. Cost of applying the K/DOQI guidelines for bone metabolism and disease to a cohort of chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 2007;71:312–317.

Nefrotoxicita navozená cyklosporinem

Tostivint I, du Montcel ST, Jaudon MC, Mallet A, Le Hoang P, Bodaghi B, Deray G, Bagnis CI. Renal outcome after ciclosporin-induced nephrotoxicity. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:880–885.

Autoři článku řeší problematiku nefrotoxicity navozené léčbou cyklosporinem A (CyA) – především z hlediska její reverzibility a ireverzibilní složky.

Úvod: Přestože stoupá dostupnost nových léků, zůstává cyklosporin A úhelným kamenem imunosupresivní léčby na poli solidních orgánových transplantací a imunitních chorob včetně uveitidy. Hlavním nežádoucím účinkem je nefrotoxicita, závislá na dávce. V případě ledvin, které byly v předchozím období nepo-

škozeny, dochází záhy k 30% poklesu glomerulární filtrace (GF). Současně lze pozorovat vysokou incidenci arteriální hypertenze – až u 80 % pacientů. Také u pacientů s autoimunitní uveitidou je léčba cyklosporinem A v dávce 3–5 mg/kg/den provázána 30% poklesem GF. Léčba CyA vede k akutnímu hemodynamickému intrarenálnímu účinku a dále způsobuje fixované poškození arteriál, na jehož podkladě se vyvíjí ischemická nefropatie. Při patologicko-histologickém vyšetření lze prokázat významný stupeň intersticiální fibrózy, arteriolopatie a tubulární atrofie. Po deseti letech léčby CyA dochází až u 10 % nemocných, zvláště těch s premorbidně poškozenými ledvinami, k rozvoji chronického selhání ledvin. Jeho vznik je však do značné míry vázán na některé specifické faktory poškození ledvin, provázející různé skupiny léčených pacientů – ať již z důvodu premorbidně snížené funkce ledvin, přidružené nefropatie, či souběžně podávané nefrotoxické medikace. Spolehlivé údaje o renální toleranci vůči CyA lze proto získat pouze na podkladě studií zahrnujících osoby, u nichž nejsou ledviny premorbidně poškozeny a nejsou ani ohroženy jinými nefrotoxickými faktory. Cílem studie bylo analyzovat vývoj arteriálního krevního tlaku (TK) a renálních funkcí u souboru nemocných se zadní uveitidou ohrožující zrak před zahájením léčby CyA, v průběhu léčby a po jeho vysazení.

Metody: V letech 1986–2002 bylo do nerandomizované, otevřené, monocentrické studie zařazeno 91 pacientů se zrak ohrožující zadní uveitidou autoimunitní povahy, rezistentní na kortikosteroidy. Cyklosporin A byl podáván v celkové iniciální dávce 3–5 mg/kg/den, rozdělené do dvou denních dávek. Dávka CyA byla postupně snižována v závislosti na ústupu očních zánětlivých změn. Analýza renálních funkcí v průběhu léčby byla zveřejněna v předchozím období (Isnard-Bagnis, 2002). V této studii byla hodnocena funkce ledvin u podskupiny nemocných s léčbou CyA delší než dva roky a dobou sledování po vysazení CyA > 6 měsíců. Primárním cílem studie bylo posouzení funkce ledvin dle sérových koncentrací kreatininu (S_{kr}) a GF (MDRD formule) v průběhu a po ukončení léčby CyA. Sekundárním cílem bylo zjištění incidence arteriální hypertenze (AH), hyperurikémie a hyperlipidémie. Údaje byly získány po zahájení a ukončení léčby CyA vždy zpočátku po 1, 3, 6 a 12 měsících a poté v ročních intervalech do ukončení studie. **Statistická analýza:** S ohledem na známý duální účinek CyA na ledviny (akutní hemodynamický, s předpokladem reverzibility a chronická intersticiální fibróza, s předpokladem ireverzibility) byla testována hypotéza, že funkce ledvin se mění časem v závislosti na obou komponentách. Byl zvolen předpoklad, že ireverzibilní pokles GF je závislý na kumulativní dávce a reverzibilní účinek na denní dávce CyA a že dochází k aditivnímu působení obou složek. Analýzy byly založeny na smíšených lineárních modelech s exponenciálními rychlostními parametry, založenými na dosažení maximální pravděpodobnosti.

Výsledky: 27 pacientů léčených po dobu 60 ± 34 měsíců (CyA $5,1 \pm 2,5$ mg/kg/den) bylo sledováno po dobu 56 ± 42 měsíců po vysazení CyA. Vstupně nebyla u žádného z pacientů přítomna proteinurie. Žádný pacient nebyl léčen nefrotoxickými léky, u 10/27 (37 %) byly podávány kortikosteroidy. Vstupní průměrná hodnota S_{kr} byla $81,0 \pm 13,6$ $\mu\text{mol/l}$, maximální průměrná hodnota S_{kr} v době léčby CyA byla $129,4 \pm 29,7$ $\mu\text{mol/l}$ a průměrná hodnota S_{kr} po 12 měsících od vysazení byla $89,5 \pm 10,2$ $\mu\text{mol/l}$. Reverzibilní účinek CyA byl vyhodnocen jako vzestup S_{kr} o $9,36 \pm 6,37$ $\mu\text{mol/l}$ na obdrženou dávku 100 mg CyA/na den a pokles GF o $6,0 \pm 3,7$ ml/min/1,73 m² na 100 mg CyA/den ($p < 0,0001$). Ireverzibilní účinek byl vyhodnocen jako vzestup S_{kr} o $2,7 \pm 4,1$ $\mu\text{mol/l}$ na obdrženou kumulativní dávku 100 g CyA